

رژیم شیمی درمانی مؤثر برای کانسره‌های معده پیشرفته غیر قابل جراحی

دکتر حمید عطاریان*، دکتر مجتبی قدیانی**، دکتر حمید رضوانی**، دکتر ابوالقاسم اباسهل***

چکیده:

زمینه و هدف: در یک مطالعه آینده‌نگر مولتی ستر فاز II اثرگذاری و توکسیسیتی رژیم DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) روی بیماران با کانسر معده پیشرفته و متاستاتیک غیر قابل جراحی که قبلاً هیچگونه شیمی درمانی دریافت نکرده بودند تست شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه بین سال‌های ۱۳۸۲ تا اوایل ۱۳۸۵ تعداد ۵۶ بیمار به کانسر معده در وضعیت موضعی پیشرفته و یا متاستاتیک روی رژیم Docetaxel به مقدار 75 mg/m^2 یک روز و Cisplatin به مقدار 75 mg/m^2 یک روز و 5-FU به مقدار 750 mg/m^2 به طور مداوم و برای ۳ روز با حمایت فولینیک اسید قرار گرفتند که پروتوکل هر ۳ هفته و برای شش دوره زمانی ادامه یافت. هدف اولیه (Primary end Point) عبارت بود از (Time to Progression (TTP), Response Rate (RR), Overall Survival (OS).

یافته‌ها: از ۵۶ بیمار که وارد مطالعه شدند ۳۶ مرد و ۲۰ زن بودند و با سن متوسط ۵۶ سال همگی عملکرد بالاتر از ۷۰٪ بر اساس کارنوفسکی داشتند. ۴۰٪ قبلاً لاپاراتومی شده بودند. کلاً ۲۷۴ سیکل دارو تزریق شد که متوسط دریافت سیکل‌ها ۵ بار بود در یک پیگیری ۱۶ ماهه ۷۵٪ بیماران پیشرفت بیماری را نشان دادند. در بررسی ۱۹ ماهه ۶۵٪ بیماران فوت کردند و متوسط OS حدود ۱۰ ماه بود. تا زمان گزارش درصد بیمارانی که بیش از یک سال زنده بودند ۳۵٪ یا ۱۹ از ۵۶ بود. کلاً TTP با رژیم DCF حدود دو برابر نسبت به رژیم‌های قبلی بود. مهمترین عوارض نوتروپنی و تب در ۱۲٪، عوارض گوارشی و نوروپاتی بود.

نتیجه‌گیری: اضافه کردن داروی Docetaxel به رژیم قبلی CF سبب بهبود نسبی در معیارهای پاسخ مثل OS, RR و TTP در بیماران شد. گرچه نتایج با افزایش مختصر توکسیسیتی همراه بود ولی مانع بهبودی در کیفیت زندگی نشد و رژیم DCF می‌تواند به عنوان یکی از رژیم‌های استاندارد در درمان کانسره‌های معده پیشرفته استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: کانسر معده پیشرفته، شیمی درمانی، Docetaxel

زمینه و هدف

بین ۳ - ۴ ماه است.^{۱-۴} کارآزمایی‌های متعددی در سطح دنیا در فازهای مختلف مطالعاتی در دهه اخیر صورت گرفته که قصد بهبود دادن کیفیت زندگی و طول عمر این بیماران را

کانسر معده دومین علت مرگ و میر در بین کانسرها در دنیا است.^۱ کانسر معده پیشرفته غیر قابل جراحی پیش آگهی بسیار بدی دارد و متوسط عمر بیماران بدون درمان

نویسنده پاسخگو: دکتر حمید عطاریان

تلفن: ۸۸۷۹۰۵۵۹

Email: Hattarian@Hotmail.com

* دانشیار گروه مديكال آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی

** استادیار گروه مديكال آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی

*** عضو هیئت علمی گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، انستیتو کانسر

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۸/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۲۲

به بیماران توضیح داده شد و در صورت رضایت اقدام به شروع پروتوکل می‌شد.

رژیم DCF شامل:

Docetaxel 75mg/m² / 3w / day 1
انفوزیون یک ساعته
Cisplatin 75mg/m² / 3w/day 1
انفوزیون

5-fu 750mg/m² / day 1 – 3/3w
سه روز متوالی

Leucovorin 20mg/m² / day 1 – 3/3w
درمان فوق هر ۳ هفته برای حداکثر شش سیکل.

هر دوره زمانی با Premedication مناسب و ریه‌دراتاسیون مناسب برای تزریق سیسپلاتین تزریق می‌شد در صورت پیشرفت بیماری و یا توکسیسیتی غیر قابل قبول و یا عدم تمایل بیمار به ادامه زودتر از شش سیکل قطع می‌شد. قبل از درمان فوق، گرفتن شرح حال پزشکی بیمار، معاینه فیزیکی کامل، آزمایشات CBC بیوشیمی کامل و ارزیابی کامل تومور نیز انجام می‌شد. ارزیابی و سنجش تومور هر ۳ ماه تکرار می‌شد.

TTP در روز ورود به مطالعه تا مشاهده اولین شواهد پیشرفت بیماری یا مرگ محاسبه می‌شد. نهایتاً با توجه به اینکه هدف اولیه محاسبه OS, TTP با رژیم DCF بود روش Kaplan – Meier جهت محاسبه OS, TTP استفاده شد. بیمارانی که حداقل ۲ سیکل از درمان فوق را گرفتند در لیست ارزیابی برای برآورد پاسخ قرار گرفتند.

یافته‌ها

کلاً ۵۶ بیمار از سه مرکز در این مطالعه ثبت شدند که از اوایل سال ۱۳۸۲ لغایت اوایل ۱۳۸۵ بوده است. تعداد ۵۴ بیمار موفق به دریافت ترکیب فوق برای دو بار یا بیشتر شده‌اند و بنابراین در آنالیز اطلاعات از نظر Safety و Efficacy قرار گرفتند. ۸۰٪ بیماران علامت‌دار بودند و ۳۳٪ آنها شدیداً از نظر بالینی علامت داشتند.

کلاً ۲۷۴ سیکل از DCF تجویز شد با میانه حدود ۵ سیکل محدودۀ ۱ تا ۹ و میانه طول دوره درمان برای شیمی درمانی ۱۷ هفته بود. در ۱۵ بیمار مجبور به کاهش دوز شدیم. عامل اصلی قطع رژیم فوق عدم پاسخ و یا پیشرفت بیماری بود

داشته‌اند ولی هیچ کدام به طور قابل توجهی رضایت‌بخش نبوده‌اند و نتوانسته‌اند منجر به درمان قابل قبول و استاندارد برای این بیماران بشوند.^{۵-۹} بنابراین هنوز نیاز مبرم به رژیم‌های درمانی فعال جهت بهبود عاقبت بیماران کانسر معده پیشرفته حس می‌شود.

Docetaxel با نام تجاری تاکسوتر داروی شیمی درمانی فعال علیه کانسر معده در مونوتراپی و همچنین شیمی درمانی ترکیبی بوده است.^{۱۰-۱۵}

در جستجوی اینکه آیا اضافه کردن Docetaxel به رژیم‌های معروف به مرجع (Reference) مثل ترکیب Cisplatin + 5Fu / LV می‌تواند به حال بیماران مفید باشد و تغییری در شاخص‌های پاسخ به درمان مثل Time to Progression (TTP), Response Rate (RR), Overall Survival (OS) ایجاد کند، یک مطالعه چند مرکزی و آینده‌نگر طراحی شد. در این مطالعه ۵۶ بیمار با کانسر معده پیشرفته و متاستاتیک غیر قابل جراحی از سال ۱۳۸۲ تا اوایل سال ۱۳۸۵ روی رژیم DCF قرار گرفتند.

هدف اولیه OS, TTP (Primary end Point) بود. در دنباله این مقاله ما کارایی و عوارض شیوه درمانی مزبور را (Final efficacy and Safety) در این ۵۶ بیمار را آنالیز می‌نمائیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه بیماران با کانسر معده پیشرفته موضعی (Locally Advanced) و یا متاستاتیک غیر قابل جراحی با سن بیشتر از ۱۸، با پاتولوژی آدنوکارسینومای اثبات شده در بیوپسی پذیرفته شدند. تومور این بیماران قابل سنجش و متاستازهای قابل ارزیابی در سیستم WHO داشته‌اند. حال عمومی بیماران نسبتاً خوب و KPS (Karnofsky Performance Status Scale) بالاتر از ۸۰ داشته‌اند هیچگونه سابقه شیمی درمانی قبلی و یا اختلال عملکرد در کبد و کلیه نداشته‌اند. CBC بیماران قبل از شروع پروتوکل طبیعی بوده است.

بیماران با نوروپاتی شدید، درگیری CNS، اختلال عملکرد کبد و کلیه و بیمارانی که قادر به همکاری کامل با طرح نبودند و همچنین بیماران بالاتر از ۷۵ سال از مطالعه حذف شده‌اند. پروتوکل درمانی را گروه پژوهشی دپارتمان خون و انکولوژی مرکز بررسی و مورد تصویب قرار داد. نوع درمان و عوارض آن

شده است. مدت‌ها در انگلیس ECF (Epirubicin - Cisplatin - 5 FU) به عنوان رژیم مرجع به کار می‌رفت و ارجحیت خود را به رژیم قدیمی (FAMTX) با $RR = 46\%$ و $OS = 8.5$ ماه نشان داده بود و حدود 36% بیماران بعد یک سال زنده بودند.^{۱۶}

در ده سال گذشته کارآزمایی‌های متعدد فاز II در نشان دادن فعالیت داروی تاکسوتر به عنوان Single Agent انجام شده که در اینها $24 - 16\% = ORR$ به عنوان اولین درمان و در $5 - 21\%$ در قدم‌های دوم و سوم درمانی گزارش شده است و در همه آنها مهمترین توکسیسیتی عوارض هماتولوژیک بوده است.^{۱۶}

پس از نتایج امیدوار کننده‌ای که تاکسوتر به عنوان داروی متعدد نشان داد آن را در کموتراپی‌های ترکیبی وارد نمودند و توسط گروه‌های بزرگی مثل Swiss Group for Clinical Oncology (EIO) و European Institute of Cancer Research (SAKK) این دارو در کارآزمایی‌های بزرگی به کار گرفته شد که در آنها $56\% = RR$ و $OS = 9$ month گزارش شده است.^{۱۷-۲۵}

سپس در مطالعاتی به ترکیب DC، داروهای FU - 5 و به طور تزیق مداوم اضافه شد و رژیم‌های کلاسیک DCF ابداع شد که ارجحیت به DC داشت و RR را حدود 5% افزایش داد.

نهایتاً J.A.Ajani و همکاران در تگزاس آمریکا در مرکز MD Anderson Cancer Center مهمترین مطالعه در این مورد بزرگترین مطالعه فاز III با کانسر معده پیشرفته با ۴۴۵ بیمار انجام دادند که CF را با DCF مقایسه نمودند و به عنوان نتیجه DCF واضحاً ارجحیت بر CF داشت که TTP، $5/6$ ماه در مقایسه با $3/7$ ماه بود و در مطالعه V325 تعداد زنده‌ها بعد از ۲ سال حدوداً ۲ برابر یعنی میزان بقای دو ساله دو برابر شده بود که در آن مطالعه هم تعداد نوتروپنیک تبار از CF بالاتر بود به طور خلاصه در V325 نشان داد که اضافه کردن تاکسوتر به CF کلیه شاخص‌های پاسخ را بهبود بخشید.^{۲۶}

در آن مطالعه شیوع توکسیسیتی بیشتر با DCF منجر به کاهش و اثر منفی بر کیفیت زندگی نشد. Docetaxel اکنون برای ۶ اندیکاسیون در آمریکا و ۸ اندیکاسیون در اروپا تأیید شده است و در آمریکا FDA آن را در ترکیب با Cisplatin و 5-FU برای کانسر معده پیشرفته و کانسر پیشرفته در محل اتصال مری و معده تأیید نموده است.

و در مراحل بعدی عوارض شدید و عدم تمایل بیمار به ادامه درمان بود.

از ۵۶ بیمار ۳۶ مرد و ۲۰ زن و متوسط سن ۵۶ سال (۷۴ - ۲۸ سال) بوده، ۲۵ بیمار بالاتر از ۶۰ سال بودند. همه بیماران PS بالاتر از 70% در اشل کارنوفسکی داشتند. در 15% بیماران پیشرفت موضعی غیر قابل جراحی و در بقیه متاستاتیک بود که به جز سه بیمار همگی متاستاز کبدی داشتند که آن سه نفر هم متاستاز استخوانی (۲ نفر) و ریه (۱ نفر) داشتند.

40% بیماران قبلاً لاپاراتومی شده بودند ولی هیچ کدام قبلاً کموتراپی دریافت نکرده بودند.

Objective Response Rate (ORR) تأیید شده در ۲۶ بیمار از ۵۶ بیمار بوده است. در یک پیگیری F/U متوسط ۱۵ ماهه 75% بیماران (۴۲ بیمار) پیشرفت بیماری را نشان دادند که این TTP با رژیم DCF واضحاً از رژیم‌های قبلی طولانی‌تر بوده است (حدود دو برابر) و در یک پیگیری متوسط ۱۹ ماهه 65% بیماران فوت نموده بودند که تا به حال میان OS ۱۰ ماه بوده است که در مقایسه با کنترل هیستوریک با مطالعات دیگر حدود ۲ ماه طولانی‌تر بوده است. تا زمان گزارش درصد بیمارانی که بیشتر از یک سال زنده بوده 35% یعنی (۱۹ از ۵۶ بیمار) و درصدی که بیش از ۲ سال زنده بودند 20% یعنی (۱۱ از ۵۶ بیمار) بوده است که در این بیماری قابل توجه است.

در 60% بیماران در سیر درمان لکوپنی پیدا شده که در 12% آنها منجر به تب و نوتروپنی و عفونت شده است. کلاً 50% بیماران عوارض گوارشی بروز دادند که مهمترین آن استوماتیت در 20% و اسهال در 16% بود. عوارض نوروپاتی به صورت آزار دهنده فقط در 10% بیماران مشاهده شد. عامل اصلی مرگ به علت رژیم درمانی تب و نوتروپنی و سپسیس بود که در طول مطالعه در دو بیمار اتفاق افتاد.

بحث

سرطان پیشرفته معده بیماری غیر قابل علاج است. بدون درمان عموماً عمر کمتر از ۴ ماه دارند، درمان استاندارد در سطح دنیا وجود ندارد و با کلیه درمان‌ها دارویی به ندرت طول عمر به یک سال می‌رسد. در کشورهای غربی رایج‌ترین دارو ترکیب Cisplatin + 5Fu/LV می‌باشد و معرفی و کاربرد تاکسوتر Docetaxel و بعضی داروهای جدیدتر روزنه امیدی جهت بهبودی عاقبت این بیماران

نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری می‌شود که با توجه به اینکه Docetaxel سبب بهبودی واضح پیامدها در بیماران با کانسر معده پیشرفته شده است، از این پس رژیم DCF می‌تواند به عنوان رژیم مرجع و نزدیک به استاندارد تلقی شود و تمام کارآزمایی‌های درمانی کانسره‌های معده پیشرفته بر مبنای یافتن مواد فعال‌تر بر علیه کانسر معده متمرکز شود و بایستی نتایج با DCF مقایسه شود. در این راستا استفاده از Targeted therapy شروع شده که در اوایل راه است.^{۲۷}

در اروپا نیز EMEA نیز دارو را برای کانسر معده پیشرفته تأیید نموده است.^{۲۷}

این دارو (Docetaxel) یک آنتی تومور نسبتاً جدید با مکانیزم مداخله Microtubule Assembly است و ممانعت از آنژیوژنز و شروع آپوپتوز (Induction of Apoptosis) نیز می‌کند که قبلاً توانایی خودش را در کانسر پستان، ریه، تخمدان نشان داده است. در آینده نزدیک نتایج درمانی ترکیب Docetaxel با داروهای دیگر مثل Oxaliplatin و Capecitabine و همچنین Targeted therapy در درمان کانسر به دست می‌آید.

Abstract:

The Effective Chemotherapy Regimen for Advanced Unresectable Gastric Cancer

Attarian H. MD^{}, Ghadyani M. MD^{**}, Rezvani H. MD^{**}, Abasahl A. MD^{***}*

Introduction & Objective: In a prospective multicentric phase II trial, we evaluated the efficacy and toxicity of combination of docetaxel, cisplatin and 5fu/lv (DCF) in a group of untreated patients with unresectable advanced and metastatic Gastric Cancer.

Materials & Methods: Fifty six patients with locally advanced and metastatic Gastric cancer were enrolled in this study. Docetaxel, 75mg/m² in day 1, Cisplatin 75mg/m² in day 1, 5-fu 750mg/m²/ for day 1 – 3 with continuous infusion with folinic acid support were administered. The above regimen were given every 3 weeks for total of 6 cycles. The primary end points were time to progression (TTP) and overall survival (OS).

Results: In 56 assigned patients (Male = 36, Female = 20) with median age of 56 year, 40% had already undergone unsuccessful laparotomy, a total of 274 cycles of above regimen were given. The average of received cycles were 5 cycles. In a 16 months of follow up 75% of patients showed progression, in evaluation after 19 months 65% of patients died and overall survival was 10 months. Until this report 19 out of 56 (35%) were alive for more than a year. Time to progression with DCF was almost two times compared to prior chemotherapy regimen. The most important toxicity of this regimen were neutropenic fever in 12% of patients, gastrointestinal toxicity and neuropathy.

Conclusions: Adding Docetaxel to CF significantly improved RR, TTP, and OS. The above results have associated with brief increase in toxicity, the overall quality of life was better, therefore, DCF regimen could be one of the standard options for patients with untreated advanced gastric cancers.

Key Words: Advanced Gastric Cancer, Chemotherapy, Docetaxel

^{*} Associate Professor of Medical Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Taleghani Hospital, Tehran, Iran

^{**} Assistant Professor of Medical Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Taleghani Hospital, Tehran, Iran

^{***} Department of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomani Hospital, Cancer Institute, Tehran, Iran

References:

1. Parkin DM: Global cancer statistics, 2002. *CA cancer j clin*, 2005; 55: 74 - 108.
2. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al: randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163 - 168.
3. Murad AM, Santiago FF, petroianu A, et al: Modified therapy with 5 - fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*, 1993; 72: 37 - 41.
4. Pyrhonen S, kuitunen T, Nyandoto P, et al: Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non - respectable gastric cancer. *Br J cancer*, 1995; 71: 58- 91.
5. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al: Long - term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: Results of a randomized trial. *Br J cancer*, 1999; 80: 269 - 272.
6. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al: Randomized phase III trial of fluorouracil alone V fluorouracil plus cisplatin V uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the japan clinical Oncology Group study (JCOG9205). *J clin Oncol*, 2003; 21: 54 - 59.
7. Vanhofer U, Rougier P, Wilke H, et al: Final results of a randomized phase III trial of sequential high - dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin V etoposide, leucovorin, and fluorouracil V infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of cancer gastrointestinal tract cancer cooperative group. *J clin Oncol*, 2000; 18: 2648- 2657.
8. Dank M, Zaluski j, Brarone C, te al: Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT - 11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st - line advanced gastric cancer patients. *Proc AM Soc clin Oncol*, 2005; gastrointestinal cancers symposium.
9. Ross P, Nicolson M, Cunningham D et al: prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous - infusion fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and PVI 5 - FU in advanced esophagogastric cancer. *J clin Oncol*, 2002; 20: 1996 - 2004.
10. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al: Docetaxel 75mg m2 is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: A phase II trial. *Jpn J clin Oncol*, 2002; 32: 248 - 254.
11. Einzing Al, Neuberg D, Remick SC, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Med Oncol*, 1996; 13: 87 - 93.
12. Graziano F, catalano V, Baldelli AM, te al: A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 2000; 11: 1263 - 1266.
13. Mai M, Sakata Y, Kanamaru R, et al: A late phase II clinical study of PR56976 in patients with advanced or recurrent gastric cancer: A cooperative study Group trial. *Jpn J cancer chemother*, 1999; 26: 487 - 496.
14. Mavroudis D, Kourosis C, Androulakis N, te al: Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony - stimulating factor: A phase II trial. *Am clin Oncol*, 2000; 23: 341 - 344.
15. Sulkes A, Smyth J, Sessea C, et al: Docetaxel in advanced gastric cancer: Results of a phase II clinical trial. *Br J cancer*, 1994; 70: 380 - 383.
16. Ajani JA: Evolving chemotherapy for aadvanced gastric cancer. *Oncologist*, 2005; 10(suppl.3), S49 - S58.
17. Sulkes A, Smyth J, Sessa C et al: Docetaxel in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. *EORTC Early clinical trial group*. *Br.J. cancer*, 1994; 70(2), 380 - 383.
18. Einzig Al, Neuberg D, remick SC et al: phasr II trial of docetaxel in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern cooperative Oncology group (ECOG) results of protocol E1293. *Med. Oncol*, 1996; 13(2), 87 - 93.
19. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N et al: Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony - stimulating factor (G - CSF) a phase II trial. *Am.J.clin. Oncol*, 2000; 23(4). 341 - 344.
20. Giuliani F, Gebbia V, De Vita F et al: Docetaxel as salvage therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Groppo Oncologico Italia Meridionale (G.O.I.M) *Anticancer Res*, 2003; 23(5b), 4219 - 4222.
21. Vanhofer U, Wilke H, Harstrick A et al: phase II study docetaxel as second - line chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Proc.Am.Soc. Clin.Oncol*, 1999; 1163.
22. Bang YJ, Kang WK, Kang YK et al: docetaxel 75 mg/m2 is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a Phase II trial. *Jpn J. clin. Oncol*, 2002; 32(7), 248 - 254.
23. Taguchi T, Sakata Y, Kanamaru R et al: late phase II clinical study of RP56976 in patients with advanced / recurrent gastric cancer: a Japanese cooperative study group trial. *Gan to kagaku Ryobo*, 1998; 25(12), 1915 - 1924.

24. Graziano F, Catalano V, Baldelli AM et al: A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann. Oncol*, 2000; 11(10), 1263 - 1266.
25. Lee JL, Ryu MH, Kang HJ et al: Efficacy and safety study of docetaxel as salvage chemotherapy in metastatic gastric cancer failing fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *ASCO Annual Meeting Proceedings part I of II. J. clin. Oncol*, 2005; 23, 16S, 4220.
26. Eric Van Cutsem, Vladimir M. et al: Phase III study of Docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first - line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J. clin. Oncol*, 2006; Vol 24, No 31.
27. Peter C thuss, peter Reichardt. et al: Docetaxel in the treatment of gastric cancer PC thuss - patience, A Kretzschmar and P Reichardt. *Future Oncology*, 2006; 2(5), 603 - 620.